

Глава 5

ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Основные вопросы, рассматриваемые в настоящей главе

1. Значение углеводов в жизнедеятельности организма
2. Переваривание и всасывание углеводов
 - 2.1. Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте
 - 2.2. Всасывание моносахаридов
 - 2.3. Врожденные нарушения переваривания углеводов
3. Транспорт глюкозы из крови в клетки
4. Тканевые превращения глюкозы
 - 4.1. Характеристика гексокиназной реакции
 - 4.2. Пути использования глюкозо-6-фосфата в клетке
 - 4.3. Обмен гликогена
 - 4.3.1. Общие принципы обмена гликогена
 - 4.3.2. Синтез гликогена
 - 4.3.3. Распад гликогена
 - 4.3.4. Регуляции обмена гликогена
 - 4.3.5. Нарушения обмена гликогена
 - 4.4. Дихотомическое окисление глюкозы
 - 4.4.1. Аэробное дихотомическое окисление
 - 4.4.2. Анаэробное дихотомическое окисление
 - 4.4.3. Взаимоотношение аэробного и анаэробного дихотомического окисления глюкозы
 - 4.4.4. Глюконеогенез
 - 4.4.5. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза
 - 4.5. Апомическое окисление глюкозы
5. Регуляция углеводного обмена
 - 5.1. Пул глюкозы в организме
 - 5.2. Нейрогуморальная регуляция обмена углеводов

5.1. ЗНАЧЕНИЕ УГЛЕВОДОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Углеводы наряду с белками и жирами являются основными соединениями, необходимыми для нормального протекания процессов жизнедеятельности. Они выполняют ряд важнейших функций, к которым относятся:

- **энергетическая** - при окислении 1 г глюкозы выделяется 17,9 кДж энергии. Хотя это количество гораздо ниже, чем образуется при окислении 1 г жира (38,9 кДж), однако по скорости освобождения энергии углеводы занимают первое место в организме;
- **пластическая** - из углеводов и продуктов их метаболизма синтезируются глицерин, аминокислоты, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и ряд других биологически-активных соединений;
- **резервная** - углеводы способны откладываться в организме в виде гликогена и расходоваться по мере необходимости;
- **структурная** – производные углеводов (гексозамины, сиаловая и нейраминовая кислоты), гликозаминогликаны, гликопротеины входят в состав мембран клеток и основного вещества соединительной ткани;
- **специфические** - гиалуроновая кислота выполняет защитную функцию; глюкуроновая кислота участвует в обезвреживании токсических продуктов, образующихся в организме; фукоза принимает участие в формировании групп крови и т.д.

5.2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ

5.2.1. Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте



Суточная потребность в углеводах у взрослых составляет 400 – 500 г, а в детском возрасте – 10 – 15 г на 1 кг массы.

Переваривание полисахаридов (крахмала и гликогена) начинается в ротовой полости. Под действием α -амилазы слюны происходит

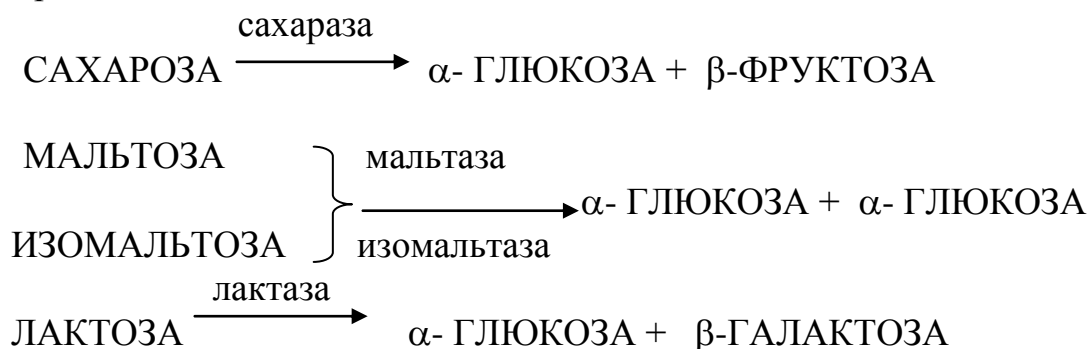
расщепление α 1,4-гликозидных связей в их молекулах; при этом образуется ряд декстринов и в конечном счете – мальтоза.



Помимо амилазы в слюне обнаруживается также мальтаза, гидролизующая образовавшуюся мальтозу до глюкозы, однако активность ее низкая и проявляется лишь при длительном нахождении пищи в ротовой полости.

В желудке действие амилазы прекращается (рН желудочного сока - 1,5 - 2,5) и лишь в более глубоких слоях пищевого комка, пропитанного слюной, расщепление полисахаридов некоторое время продолжается с образованием тех же продуктов, что и в ротовой полости.

В двенадцатиперстной кишке после нейтрализации соляной кислоты бикарбонатами поджелудочного сока панкреатическая амилаза продолжает гидролизовать связи 1,4 в нерасщепленных молекулах крахмала и гликогена, а также декстринов. При этом образуются дисахариды – мальтоза и изомальтоза. Образовавшиеся соединения, а также дисахариды, поступившие с пищей, гидролизуются до соответствующих моносахаридов под действием дисахаридаз.



Дисахаридазы синтезируются в основном клетками тонкого кишечника, и поэтому гидролиз дисахаридов происходит на поверхности мембран энтероцитов в гликокаликсе (пристеночное пищеварение). Дисахаридазы объединяются в несколько ферментных комплексов, основным из которых является **сахарозо-изомальтазный**, гидролизующий кроме сахарозы и изомальтозы 80% мальтозы и мальтотриозу.

Таким образом, в результате действия вышеперечисленных ферментов в кишечнике образуются моносахариды – глюкоза (в основном), галактоза, фруктоза, а также сюда поступают с пищей манноза и пентозы (ксилоза и арабиноза), которые встают на путь всасывания

Третий полисахарид, поступивший с пищей - клетчатка – являющийся основным углеводом растений, в желудочно-кишечном тракте не расщепляется, однако способствует нормальной перистальтике кишечника.

5.2.2. Всасывание моносахаридов в кишечнике

Образовавшиеся под воздействием дисахаридаз моносахариды всасываются через мембраны энтероцитов и поступают в кровь воротной вены.

С наибольшей скоростью всасываются глюкоза и галактоза.

Возможны 2 механизма всасывания:

- при высокой концентрации глюкозы и галактозы (после приема пищи) в просвете кишечника моносахариды всасываются **путем облегченной диффузии** с помощью белка – переносчика (транспортера глюкозы - ГЛЮТ-2);

- при низких концентрациях глюкозы и галактозы их всасывание протекает **путем активного транспорта** по механизму симпорта с ионами натрия при участии специального переносчика. Глюкоза и ионы натрия связываются с различными его участками и транспортируются через плазматическую мембрану внутрь энтероцита. Затем образовавшийся комплекс распадается и ионы натрия при участии Na^+ , K^+ -АТФазы возвращаются обратно в просвет кишечника. При этом, с одной стороны, поддерживается постоянный градиент концентрации натрия, а с другой – транспорт глюкозы обеспечивается необходимой энергией. В результате этот механизм может функционировать даже тогда, когда концентрация глюкозы или галактозы в кишечнике относительно не велика

Всасывание фруктозы и пентоз происходит пассивно путем диффузии.

5.2.3. Врожденные нарушения переваривания углеводов

Врожденное выпадение функции отдельных ферментов, участвующих в переваривании углеводов, может привести к возникновению ряда заболеваний, проявляющихся уже в раннем детском возрасте, – так называемых **врожденных, или идиопатических, малабсорбций**. К таким состояниям относятся малабсорбция (непереносимость) сахарозы и изомальтозы, а также лактозы

5.2.3.1. Врожденная малабсорбция сахарозы и изомальтозы

При этом заболевании из-за отсутствия в энтероцитах сахарозо-изомальтазного комплекса сахароза, поступившая с пищей, и изомальтоза, образовавшаяся при расщеплении крахмала, не могут подвергнуться дальнейшим превращениям до моносахаридов и всосаться в кровь. Они накапливаются в просвете кишечника и вследствие осмотического (связывающего воду) эффекта приводят к **появлению поносов – основного симптома заболевания**. При этом испражнения имеют резко кислый характер вследствие увеличения концентрации молочной кислоты и других продуктов брожения. **Заболевание обнаруживается после перехода на смешанное или искусственное вскармливание**, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал. Прогноз заболевания благоприятный, необходимо лишь избегать в диете этих углеводов.

5.2.3.2. Врожденная малабсорбция лактозы (алактазия)

В клетках слизистой кишечника отсутствует лактаза, в результате чего происходит задержка лактозы, обладающей, как и сахаразы, осмотической активностью. Начинается бактериальное молочнокислое брожение, появляются спазмы и боли в животе, метеоризм и поносы. В отличие от врожденной малабсорбции сахаразы симптомы недостаточности **наблюдаются непосредственно после рождения**, так как материнское и коровье молоко содержат лактозу. Заболевание иногда протекает очень тяжело, может закончиться смертельным исходом из-за обезвоживания, атрофии или вторичной инфекции.

Недостаточность лактазы может проявляться также у детей старшего возраста и у взрослых вследствие возрастного уменьшения ее количества из-за снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе. Симптомы непереносимости молока аналогичны проявлениям алактазии.

Помимо вышеизложенных малабсорбций описаны также случаи врожденной непереносимости крахмала, глюкозы, галактозы, фруктозы, но они встречаются крайне редко.

5.3. Транспорт глюкозы из крови в клетки

Из клеток кишечника глюкоза перемещается во внеклеточную жидкость, а затем поступает в кровь. Свыше 90% всосавшейся глюкозы через воротную вену доставляется в печень. Однако при обильном потреблении углеводов глюкоза может сразу же попасть в большой круг кровообращения (алиментарная гиперглюкоземия) и транспортироваться к различным органам и тканям.

Потребление глюкозы клетками происходит путем облегченной диффузии и осуществляется с помощью транспортных ГЛЮТ-белков

Полярные домены этих белков располагаются по разные стороны мембраны клеток, а гидрофобные – несколько раз её пересекают. После присоединения молекулы моносахарида к белку конформация последнего изменяется, в результате чего глюкоза оказывается связанной с тем его участком, который обращен внутрь клетки, и отделяется от транспорте

ГЛЮТ-белки обнаружены во всех тканях. Описано 5 типов таких транспортеров, имеющих сходную первичную структуру:

ГЛЮТ-1 – обеспечивают переход глюкозы в клетки головного мозга, а также плаценты, почек, толстого кишечника;

ГЛЮТ-2 - переносят глюкозу в кровь из печени и эритроцитов. Участвуют также в транспорте глюкозы в β - клетки поджелудочной железы;

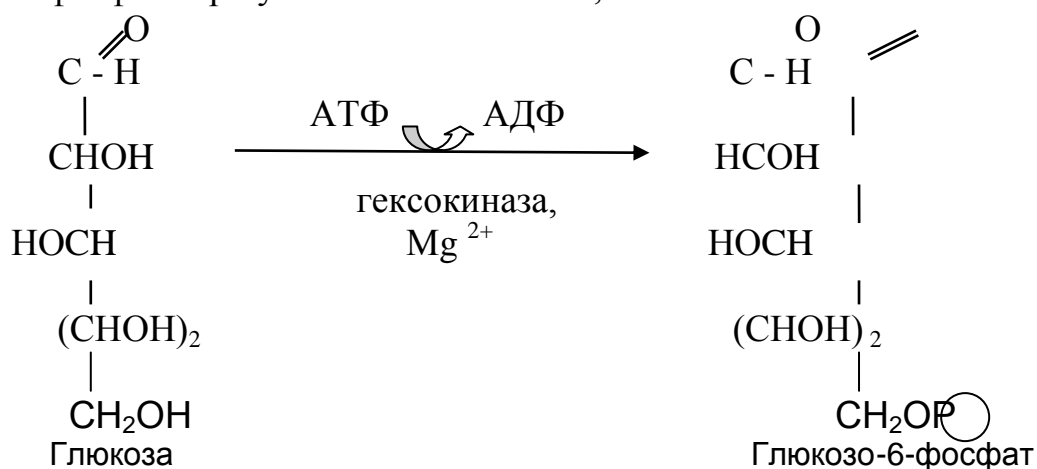
ГЛЮТ-3 – обладают большим сродством к глюкозе, локализованы во многих тканях, включая головной мозг, плаценту, почки;

ГЛЮТ-4 – переносят глюкозу в клетки мышечной и жировой ткани. Они отличаются от остальных белков-транспортеров тем, что локализуются не в клеточной мембране, а в цитозольных везикулах, перемещаемых к плазматическим мембранам и встраиваемых в них под влиянием инсулина, участвуя в поглощении глюкозы. После снижения концентрации инсулина в крови эти белки вновь перемещаются в цитоплазму, в результате чего поступление глюкозы прекращается;

ГЛЮТ-5 – локализованы в клетках тонкого кишечника, считаются переносчиками фруктозы

5.4.1. Гексокиназная реакция

Поступившая в клетки глюкоза фосфорилируется с образованием глюкозо-6-фосфата при участии гексокиназы, АТФ и ионов магния.



Гексокиназная реакция является пусковой в обмене углеводов

Благодаря ей:

- обуславливается постоянный приток глюкозы внутрь клетки, так как в результате фосфорилирования возникает градиент концентрации свободной глюкозы во внеклеточном и внутриклеточном компартментах. Поэтому даже в условиях резко выраженной гипогликемии глюкоза утилизируется клетками из крови и межклеточной жидкости.
- фосфорилированная глюкоза задерживается внутри клетки, потому что образовавшийся глюкозо-6-фосфат не может пройти через клеточную мембрану (гексокиназная реакция – “ловушка для глюкозы”);
- за счет остатка фосфорной кислоты, создающего отрицательный заряд, облегчается дальнейшее взаимодействие глюкозы с ферментами.

Различают четыре изофермента гексокиназы: три из них, обладающих групповой специфичностью, содержатся в различных органах и тканях, а 4-й изофермент – глюкокиназа обнаруживается только в печени. Глюкокиназа фосфорилирует только глюкозу при её высокой концентрации в крови, что обеспечивает быструю утилизацию этого моносахарида после приёма пищи.

Глюкокиназа индуцируется инсулином и независима от концентрации глюкозо-6-фосфата (таблица 1).

Таблица 1

Различия между гексокиназой и глюкокиназой

	Гексокиназа	Глюкокиназа
1. Специфичность.	Групповая	Индивидуальная
2. Субстраты.	Глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза	Глюкоза
3. Минимальная концентрация глюкозы, при которой действует фермент.	< 0,1 ммоль/л	10 ммоль/л
4. Влияние Г-6-ф	Ингибирует активность	Не влияет
5. Локализация.	Различные ткани	Печень
6. Влияние инсулина.	Активирует	Индуцирует синтез

Гексокиназа имеет четвертичную структуру и состоит из четырех отдельных субъединиц. Под влиянием инсулина фермент распадается на два активных димера, в то время как в отсутствие этого гормона тетрамер связан с глюкокортикоидами, подавляющими его активность.

Гексокиназная реакция является первой необратимой реакцией обмена глюкозы

5. 4.2. Пути использования глюкозо-6-фосфата в клетке

Образовавшийся в ходе гексокиназной реакции или при распаде гликогена (см. стр.132) глюкозо-6-фосфат является **узловым метаболитом** углеводного обмена и может быть утилизирован в клетках по различным направлениям (рис. 21).



Рис.21. Пути утилизации глюкозо-6-фосфата

Одним из путей утилизации глюкозо-6-фосфата является использование его для биосинтеза гликогена.

5.4.3. Обмен гликогена

Гликоген ($C_6H_{10}O_5$)_n является высокомолекулярным легкоомобилизуемым резервным полисахаридом, состоящим из остатков α -глюкоз, связанных гликозидными связями 1,4 и 1,6

Характерной особенностью молекулы гликогена является ее выраженная разветвленность: точки ветвления встречаются через каждые 8-10 остатков глюкозы. Ветвление имеет большое биологическое значение: во-первых, благодаря ему повышается растворимость гликогена, а во-вторых, большое количество концевых остатков глюкозы, являющихся точками приложения действия гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы, обеспечивает условия для увеличения скорости синтеза и распада гликогена.

Молекулярная масса гликогена лежит в пределах 10^7 - 10^9 ; содержится он в цитоплазме в виде особых гранул размером 10-40 нм, с которыми связаны и некоторые ферменты его обмена.

Гликоген содержится практически во всех органах и тканях; наибольшее его количество обнаруживается в печени и скелетных мышцах

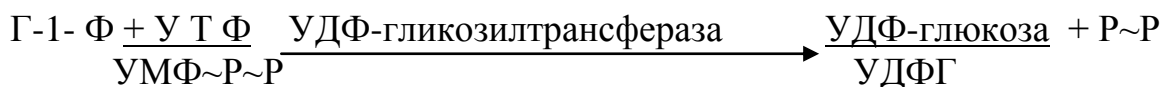
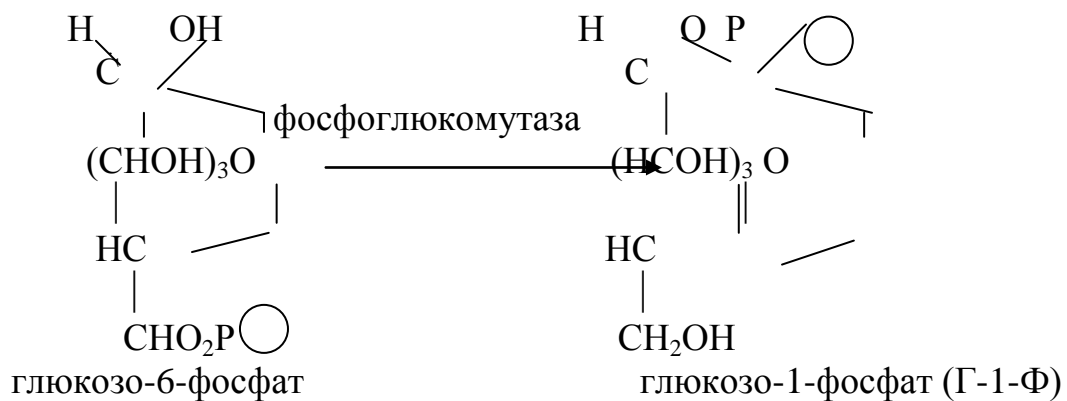
5.4.3.1. Общие принципы обмена гликогена

1. Гранулы гликогена полностью не исчезают и не возникают заново. При синтезе гликогена происходит присоединение остатков α -глюкоз поочередно к концам многочисленных ветвей затравочной молекулы, а при распаде – наоборот, отщепление от них.
2. В процессе обмена гликогена может изменяться число ветвей в его молекуле, увеличиваясь при синтезе и, наоборот, уменьшаясь при распаде.
3. Рост гранул гликогена (синтез) обычно происходит в течение 1-2 часов после приема пищи, а уменьшение (мобилизация) – в период между приёмами пищи, физической работе и стрессе.
4. Глюкоза может откладываться только в виде полимера, так как накопление ее в свободном виде неизбежно повысило бы осмотическое давление в клетке и вызвало связанное с этим перемещение воды. Гликоген же, являясь высокомолекулярным соединением, не обладает осмотическим эффектом.

5. 4.3.2. Синтез гликогена (гликогенез)

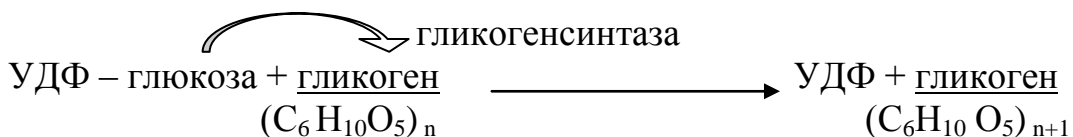
При синтезе гликогена происходит присоединение первого углеродного атома глюкозо-6-фосфата к 4-ой гидроксильной группе концевого остатка глюкозы “затравочной” молекулы полисахарида. Процесс осуществляется в три стадии:

а) Активация первого углеродного атома глюкозы



Образовавшаяся молекула УДФГ используется в качестве донора остатка глюкозы.

б) Удлинение молекулы гликогена (образование связей 1,4)



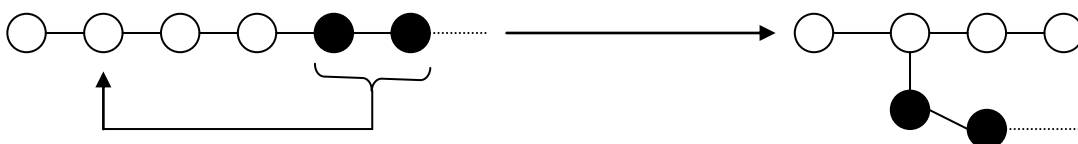
Молекула УДФ затем перефосфорилируется с молекулой АТФ с образованием УТФ, вновь участвующего в гликогенезе.



Следовательно, процесс синтеза гликогена является эндэргоническим: присоединение одной молекулы глюкозо-1-фосфата к молекуле гликогена сопровождается затратой одной молекулы АТФ.

с) Образование связей 1,6 (разветвление молекулы гликогена)

Осуществляется путем переноса олигосахарида (обычно содержащего 6-7 остатков глюкозы) с конца цепи гликогена на гидроксильную группу в 6-ом положении одной из промежуточных молекул глюкозы.



Фермент, участвующий в разветвлении молекулы гликогена, получил название “ветвящего” фермента, или амило-1,4-1,6-гликозилтрансферазы.

Ключевым ферментом гликогенеза является гликогенсинтаза

Гликогенсинтаза существует в двух формах – неактивной (фосфорилированной) и активной (нефосфорилированной),

В отличие от большинства ферментов, которые активны лишь в фосфорилированной форме и теряют активность при их дефосфорилировании, гликогенсинтаза активна только в дефосфорилированном состоянии

Превращение неактивной формы гликогенсинтазы в активную происходит при участии **фосфатазы гликогенсинтазы**, которая активируется инсулином, а обратный переход в неактивное состояние осуществляется при участии **фосфорилазы гликогенсинтазы**, активируемой адреналином или глюкагоном (рис.22).

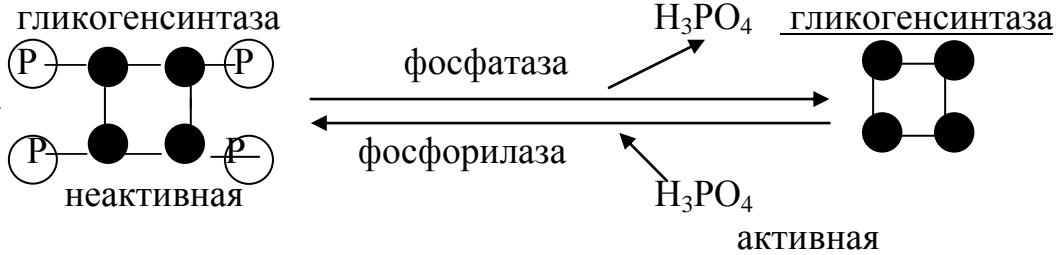


Рис.22. Регуляция активности гликогенсинтазы (схема)

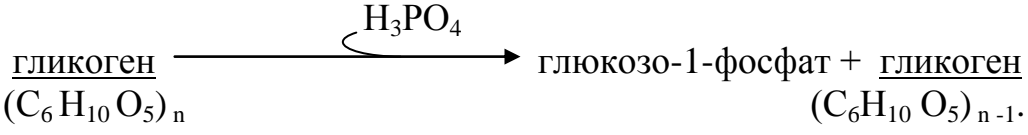
5. 4.3.3. Распад гликогена

Распад гликогена осуществляется двумя путями: фосфоролитическим и амилолитическим

4.3.3.1. Фосфоролитический путь распада (фосфороллиз) протекает с наибольшей интенсивностью в печени и мышцах.

В фосфороллизе участвуют гликогенфосфорилаза (разрывающая связь 1,4) и α-1,6 – гликозидаза, гидролизующая связь 1,6

В результате действия фосфорилазы от концов ветвей гликогена с участием фосфорной кислоты отщепляются остатки глюкозо-1-фосфата.



Образовавшийся глюкозо-1-фосфат при участии фосфоглюкомутаза превращается в глюкозо-6-фосфат.



Судьба глюкозо-6-фосфата в печени и в мышцах различна. В связи с тем, что печень является единственным органом, снабжающим глюкозой все другие ткани, глюкозо-6-фосфат дефосфорилируется глюкозо-6-фосфатазой, и образовавшаяся глюкоза выходит из гепатоцитов в кровь.

Процесс распада гликогена до свободной глюкозы в печени получил название мобилизации гликогена

Мобилизация гликогена в печени обеспечивает постоянный уровень глюкоземии и снабжение глюкозой других органов в период между приёмами пищи. Однако через 10-18 часов запасы гликогена в печени существенно истощаются, а голодание в течение 24 часов приводит к практически полному его исчезновению.

В мышцах глюкозо-6-фосфатаза отсутствует, и поэтому образовавшийся глюкозо-6-фосфат окисляется с выделением энергии, используемой для обеспечения работы самих мышц. Этот процесс получил название гликогенолиза (рис. 23).

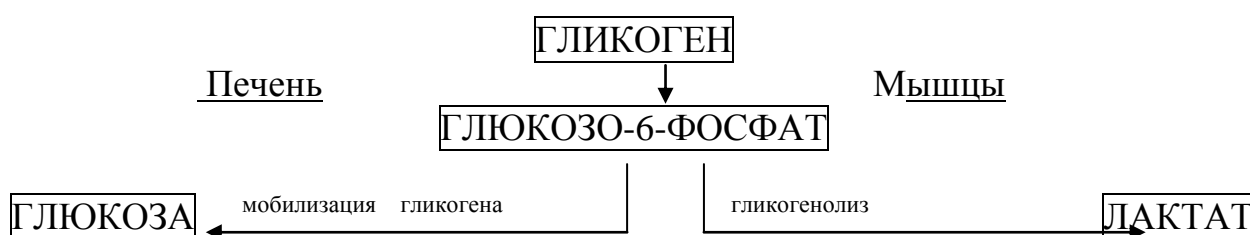


Рис.23. Распад гликогена в печени и мышцах

Основным ферментом, регулирующим фосфорилиз, является гликогенфосфорилаза

Хотя действие ее обратимо, в условиях *in vivo* она участвует лишь в распаде гликогена. Так же, как и гликогенсинтаза, гликогенфосфорилаза существует в двух формах – неактивной (фосфорилазы В) и активной (фосфорилазы А). Неактивная форма является димером, не связанным с остатком фосфорной кислоты, в то время как форма А представляет собой фосфорилированный тетрамер. При участии ц-АМФ-зависимой киназы фосфорилазы фермент фосфорилируется с образованием фосфорилированного тетрамера – фосфорилазы А (рис. 24).

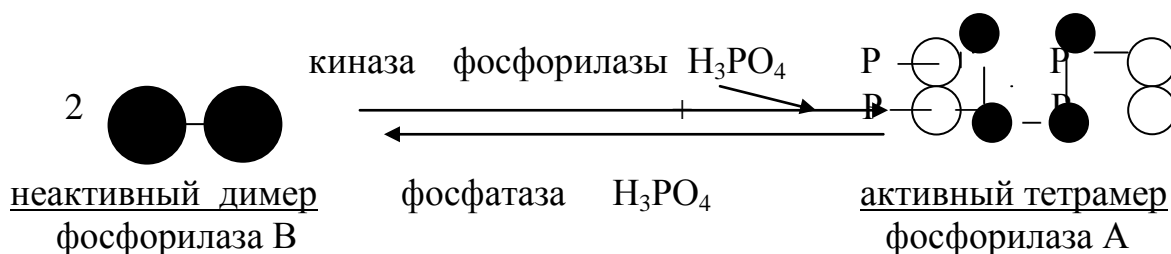


Рис. 24. Регуляция активности фосфорилазы

Активация киназы фосфорилазы осуществляется под влиянием адреналина и глюкагона, но может происходить также и при участии иона кальция (Ca-кальмодулин зависимая киназа).

Обратный процесс – дефосфорилирование активной формы фосфоорилазы и

4.3.3.2. Амилолиз – второй путь распада гликогена. Он протекает в желудочно-кишечном тракте и центральной нервной системе, осуществляется гидролитическим путем при участии амилаз. Различают 3 изофермента амилаз: α -, β - и γ -амилазу.

α -амилаза является эндоферментом и принимает участие в расщеплении гликогена в желудочно-кишечном тракте (см. стр. 124).

β -амилаза отщепляет от молекулы полисахарида остатки мальтозы: встречается у высших растений, принимает участие в расщеплении резервного крахмала.

γ -амилаза является экзоамилазой и отщепляет один за другим остатки α -глюкоз от конца цепочки гликогена. Обладает активностью в центральной нервной системе.

Как фосфорилиз, так и амилолиз протекают в цитоплазме клетки.

5.4.3. 4. Регуляция обмена гликогена

5.4.3.4.1. Регуляция обмена гликогена в печени

Процессы синтеза и распада гликогена в печени одновременно протекать не могут. Переключение с одного пути на другой зависит от потребности организма в глюкозе и регулируется тремя гормонами: адреналином, глюкагоном и инсулином.

Объектами регуляции являются ключевые ферменты обмена гликогена – гликогенсинтаза и гликогенфосфоорилаза, причем их активность изменяется реципрокно

Цель регуляции скоростей синтеза и распада гликогена заключается в обеспечении постоянства уровня глюкоземии и поэтому первичным сигналом для включения того иного механизма является изменение содержания глюкозы в крови.

При гипоглюкоземии (наблюдаемой в постабсорбтивный период) – клетки поджелудочной железы выделяют глюкагон, который через ц-АМФ-зависимый механизм активирует распад гликогена и содержание глюкозы в крови повышается. Аналогичная картина наблюдается при стрессовой ситуации и при физической работе за счёт выделения адреналина (при этом адреналин оказывает влияние на распад гликогена не только в печени, но и в мышцах).

Одновременно под действием этих гормонов понижается интенсивность биосинтеза гликогена (рис.25).



Рис.25. Регуляция обмена гликогена в печени.

При высокой концентрации глюкозы в крови (например, после приёма пищи) β -клетки поджелудочной железы выделяют инсулин, что приводит, наоборот, к усилению биосинтеза гликогена и снижению скорости его распада. Инсулин

- индуцирует синтез глюкокиназы;
- активирует фосфатазу гликогенсинтезы и гликогенфосфорилазы, при этом первая переходит в активное состояние, а вторая инактивируется;
- активирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ, что прерывает действие адреналина и глюкагона.

5.4.3.4.2. Регуляция обмена гликогена в мышечной ткани

Распад гликогена в мышцах происходит в процессе мышечного сокращения и реализуется с участием трёх механизмов регуляции.

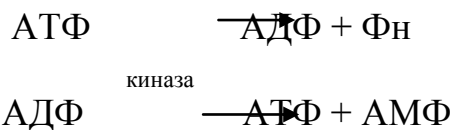
При умеренных нагрузках под влиянием нервного импульса из цистерн саркоплазматического ретикулума в саркоплазму переходят ионы кальция, которые аллостерически активируют Са-кальмодулин-зависимую киназу гликоген-фосфорилазы,

В экстремальных условиях при больших нагрузках под влиянием выделяющегося адреналина путем фосфорилирования активируется цАМФ – зависимая киназа гликогенфосфорилазы.

В результате и в первом, и во втором случае происходит фосфорилирование гликогенфосфорилазы В и переход её в активную форму - фосфорилазу А, что приводит к быстрому распаду гликогена и образованию достаточного количества глюкозо-6-фосфата, необходимого для обеспечения мышечной работы.

В состоянии покоя гликогенфосфорилаза в мышцах находится в дефосфорилированном (неактивном) состоянии - форме В, так как уровень цАМФ в клетке низкий. Однако распад гликогена происходит и в этих условиях за счет аллостерической активации гликогенфосфорилазы В продуктами распада АТФ - АМФ и фосфатом, концентрация которых

повышается в процессе даже незначительных сокращений мышц в результате аденилаткиназной реакции.



Активированная таким образом фосфорилаза В обеспечивает скорость мобилизации гликогена, достаточную для выполнения необходимого в этих условиях объема работы (рис.26).

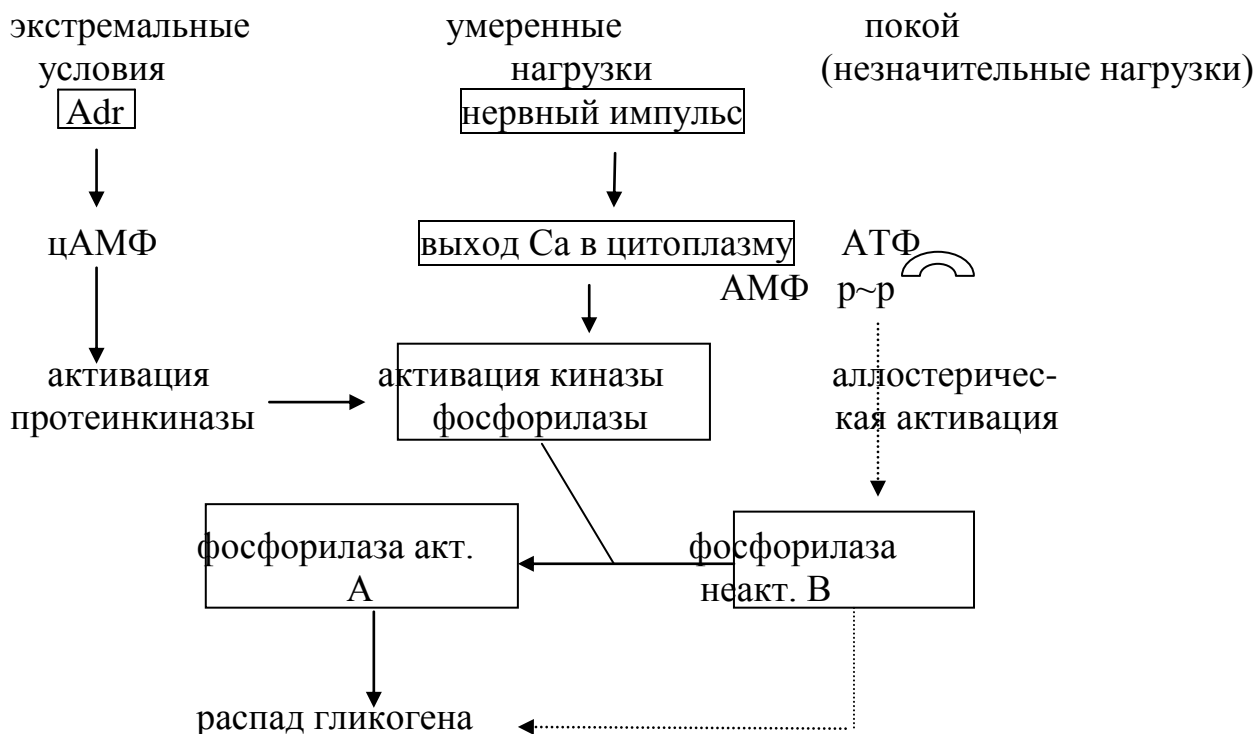


Рис.26. Механизмы регуляции распада гликогена в мышцах

5.4.3.4.3. Клеточные факторы регуляции обмена гликогена

Как уже было указано выше, наряду с гормонами (адреналином, глюкагоном, инсулином), вызывающими ковалентную модификацию ферментов (фосфорилирование и дефосфорилирование), синтез и распад гликогена регулируется и рядом клеточных факторов, являющихся аллостерическими модуляторами. К аллостерическим активаторам фосфорилазы относится АМФ, к ингибиторам – глюкозо-6-фосфат и АТФ

5.4.3.5. Нарушения обмена гликогена

Синтез гликогена нарушается при голодании и ряде заболеваний (например, при сахарном диабете) либо из-за недостатка субстрата, либо из-за разбалансированности регуляторных механизмов.

Однако есть особые формы патологии, когда в основе заболевания лежат нарушения синтеза ферментов, участвующих либо в гликогенезе, либо в мобилизации гликогена.

К этим заболеваниям относятся гликогенозы, характеризующиеся накоплением гликогена в тканях, и агликогенозы, обусловленные нарушением его биосинтеза.

5.4.3.5.1. Гликогенозы

Наиболее часто из гликогенозов встречаются **болезнь Гирке** (гликогеноз № 1) и **болезнь Мак-Ардля**.

Болезнь Гирке (гепаторенальный гликогеноз) наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена нарушением синтеза глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках

В результате этого развивается цепь последовательных метаболических расстройств и клинических проявлений:

- глюкозо-6-фосфат не превращается в свободную глюкозу, развивается выраженная гипогликемия;
- увеличение концентрации глюкозо-6-фосфата приводит к понижению активности фосфорилазы и накоплению гликогена в печени и в почках;
- печень и почки увеличиваются в размерах; гепатомегалия – наиболее рано выявляемый симптом заболевания;
- глюкозо-6-фосфат усиленно утилизируется по пути дихотомического окисления, превращаясь в пируват и лактат; развивается гиперпируват- и гиперлактатемия, лактатацидоз;
- усиливается распад жиров, развивается гиперлипемия, кетонемия и кетонурия.

Характерен внешний вид больного: выражено отставание в росте, круглое “кукольное лицо”, диспропорции тела (туловище длинное, ноги короткие), большой живот, избыточное отложение жира в области щек, подбородка, плеч, груди и бедер, гипотония мышц, повышенный аппетит.

В ответ на введение адреналина содержание глюкозы в крови не повышается, что используется при диагностике заболевания.

Прогноз заболевания, особенно у новорожденных, плохой. Летальный исход наступает в первые годы жизни у 50 % больных. После наступления половой зрелости прогноз становится лучше.

Болезнь Мак-Ардля обусловлена отсутствием гликогенфосфорилазы в мышцах, что приводит к мышечной гипотонии. При физических нагрузках возникает болезненность и спазм мускулатуры, судороги; больные очень быстро устают. Вследствие того, что в печени активность фермента не изменена, содержание глюкозы в крови остаётся в пределах нормы, а после введения адреналина наблюдается гиперглюкоземия.

5.4.3.5.2. Агликогеноз – заболевание, связанное с отсутствием в клетках гликогенсинтазы. Характерна резко выраженная гипоглюкоземия в

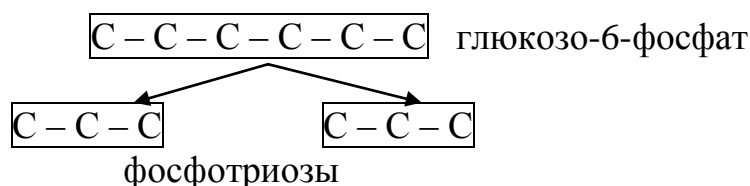
постабсорбтивном периоде. Больные дети нуждаются в частом кормлении. Характерны судороги, проявляющиеся главным образом по утрам.

5.4.4. Дихотомическое окисление глюкозы.

Различают два пути окисления глюкозы – дихотомический и апотомический (дихотомия – рассечение, апотомия – усечение).

Дихотомическое окисление может протекать как в аэробных, так и в анаэробных условиях.

Суть процесса заключается в том, что глюкозо-6-фосфат, образовавшийся в ходе гексокиназной реакции (6 углеродных атомов), распадается на две фосфотриозы (по три углеродных атома каждая)



В ходе дальнейших превращений в анаэробных условиях они образуют лактат, а в аэробных условиях полностью окисляются до своих конечных продуктов – CO_2 и H_2O с выделением достаточного количества энергии (рис. 27).

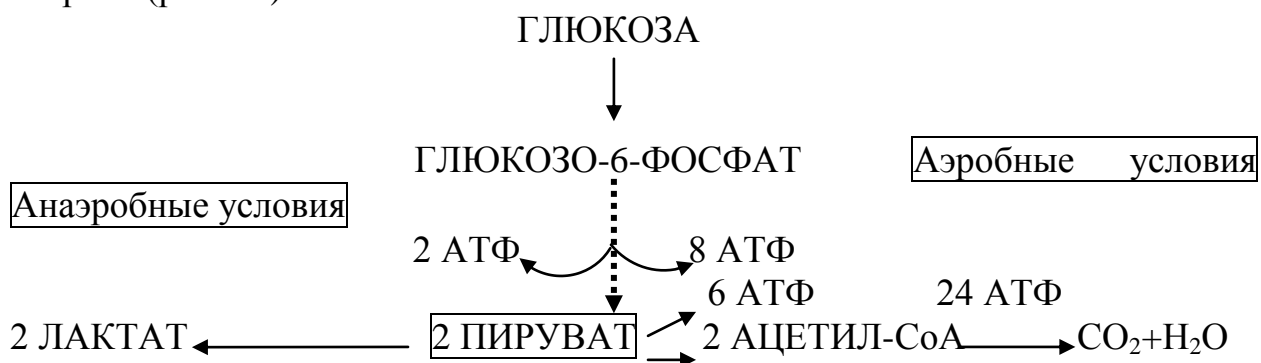


Рис.27. Конечные продукты аэробного и анаэробного дихотомического окисления.

5.4.4.1. Аэробное дихотомическое окисление глюкозы (аэробный гликолиз)

Аэробное дихотомическое окисление является основным путем катаболизма глюкозы, по которому окисляется до 80% данного моносахарида, поступившего в клетку. Этот путь включает три этапа:

- 1) специфический путь катаболизма глюкозы до пирувата (аэробный гликолиз);
- 2) окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил - СоА;
- 3) окисление ацетил - СоА в цикле трикарбоновых кислот до CO_2 и H_2O .

2-й и 3-й этапы аэробного дихотомического окисления глюкозы относятся к общему пути катаболизма, который является конечным этапом распада всех веществ, поступивших в клетку.

5.4.4.1.1. Распад глюкозы до пирувата протекает в цитоплазме клеток.

Ферменты, участвующие в этом процессе, делятся на две группы:

- **ключевые**, катализирующие необратимые реакции (гексокиназную, фосфофруктокиназную и пируваткиназную), так называемые “узкие места”, т.е. реакции, протекающие с наименьшей скоростью. Ключевые ферменты активируются инсулином и ингибируются глюкокортикоидами;
- **бифункциональные**, катализирующие обратимые реакции (все остальные) и участвующие как в процессах распада глюкозы, так и в реакциях ее биосинтеза (глюконеогенезе).

Распад глюкозы до пирувата можно условно разделить на три этапа:

- 1) превращение глюкозо-6-фосфата в 2 молекулы фосфотриоз: глицеральдегид-3-фосфат и диоксиацетонфосфат;
- 2) окисление глицеральдегид-3-фосфата до 3-фосфоглицериновой кислоты;
- 3) превращение 3-фосфоглицериновой кислоты в пируват.

1. Распад глюкозо-6-фосфата до фосфотриоз

На путь дихотомического окисления встает глюкозо-6-фосфат, образовавшийся либо из глюкозы (в ходе гексокиназной реакции) либо при распаде гликогена. На этом этапе превращений участвуют 3 фермента - фосфогексоизомеразы, фосфофруктокиназа и альдолаза.

Фосфогексоизомеразы изомеризуют глюкозо-6-фосфат во фруктозо-6-фосфат.

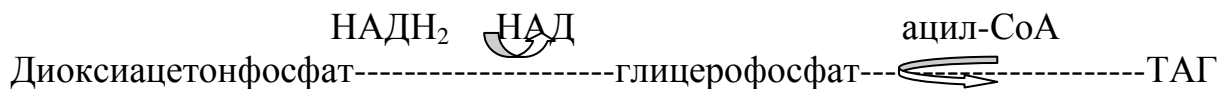
Фосфофруктокиназа, катализирующая необратимую реакцию превращения фруктозо-6-фосфата во фруктозодифосфат, является вторым (после гексокиназы) ключевым ферментом дихотомического окисления глюкозы

Фосфофруктокиназная реакция является необратимой, так как протекает с рассеиванием энергии. Фосфофруктокиназа катализирует второе “узкое” место распада глюкозы и поэтому лимитирует скорость всего процесса в целом (особенно в тех случаях, когда глюкозо-6-фосфат образуется за счет распада гликогена). Она является регуляторным ферментом: активируется АМФ, который связываясь с регуляторным центром, увеличивает его сродство к фруктозо-6-фосфату. Подавляет активность фермента повышенный уровень АТФ, а также цитрат.

Альдолаза – фермент, участвующий в процессе расщепления фруктозодифосфата, обладает наибольшей активностью в печени и миокарде, в связи с чем ее повышение в сыворотке крови характерно для поражения этих органов, в частности, инфаркта миокарда и гепатита.

В ходе альдолазной реакции образуется две фосфотриозы – глицеральдегид-3-фосфат (ГАФ) и диоксиацетонфосфат (ДОАФ), причем равновесие наступает при их соотношении 5:95. Однако под влиянием триозофосфатизомеразы возможен обратимый переход одной из фосфотриоз в другую. Это особенно важно с учетом того, что дальнейшим превращениям

в ходе дихотомического окисления подвергается лишь ГАФ, а ДОАФ используется на синтез глицеролфосфата, включающегося затем в молекулу триацилглицеринов.



2. Реакция окисления глицеральдегид-3-фосфата в 3-фосфоглицериновую кислоту – гликолитическая оксидоредукция, сопряженная с субстратным фосфорилированием и образованием АТФ. Эта стадия протекает при участии двух ферментов – глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФД) и глицерофосфокиназы.

ГАФД – НАД-зависимый фермент, содержащий в своём составе трипептид- **глутатион**, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и гликокола.

Эта реакция получила название гликолитической оксидоредукции, так как она является единственной окислительно-восстановительной реакцией гликолиза: ГАФ окисляется в 3-фосфоглицериновую кислоту, восстанавливая НАД. Из образовавшегося в ходе реакции промежуточного продукта - 1,3 дифосфоглицерата, содержащего в своей структуре макроэргическую связь высокоэнергетический фосфат при участии фосфоглицераткиназы передается на АДФ с образованием 2 молекул АТФ (по механизму субстратного фосфорилирования).

Образовавшийся в ходе реакции НАДН₂ не может непосредственно передать атомы водорода в дыхательную цепь, так как митохондриальная мембрана для него непроницаема. Поэтому водород из его состава транспортируется в митохондрии с помощью особых челночных механизмов – глицерофосфатного и малат-аспартатного (рис.28).

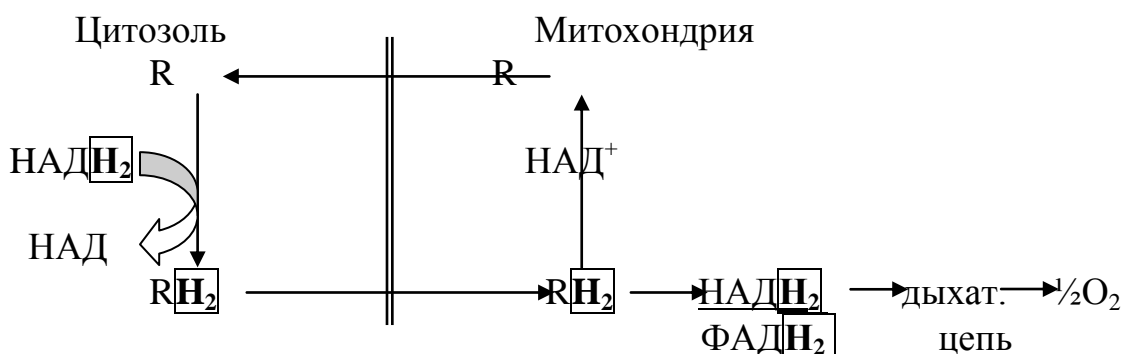


Рис.28. Общая схема челночных механизмов транспорта водорода через митохондриальную мембрану

В глицерофосфатном челночном механизме R – диоксиацетонфосфат, который при присоединении водорода из состава НАДН₂ превращается в глицерофосфат (RH₂). Последний свободно проникает через митохондриальную мембрану и в митохондриях окисляется ФАД-зависимой дегидрогеназой в диоксиацетонфосфат (R), который возвращается обратно в цитоплазму, а образовавшийся ФАДН₂ передает водород в дыхательную цепь на кислород с выделением двух молекул АТФ. Так как в реакции гликолитической оксидо-редукции образуется две молекулы НАДН₂, то при переносе водорода в дыхательную цепь митохондрии с помощью глицерофосфатного “челнока” выделяется 4 молекулы АТФ (за счет окислительного фосфорилирования).

При его участии перенос восстановительных эквивалентов осуществляется лишь в головном мозге и скелетных мышцах. В остальных же органах функционирует более сложная система – малат-аспартатный челночный механизм.

В малат-аспартатном челночном механизме водород от НАДН₂ при участии цитоплазматической малатдегидрогеназы (МДГ) передается на оксалоацетат (R) с образованием малата (RH₂). Малат свободно проникает через митохондриальную мембрану и внутри митохондрий окисляется митохондриальной МДГ в оксалоацетат (R). При этом водород из состава малата передается через полную дыхательную цепь на кислород с выделением трех молекул АТФ, а образовавшийся оксалоацетат переаминируется в аспартат, который выходит в цитоплазму, где вновь превращается в оксалоацетат. В данном случае происходит дополнительное образование шести молекул АТФ путем окислительного фосфорилирования (рис. 29).

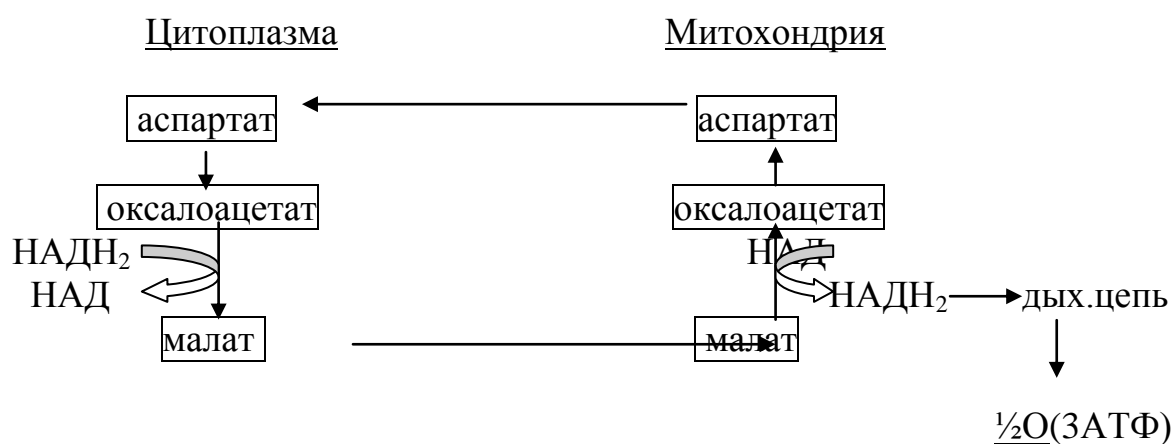
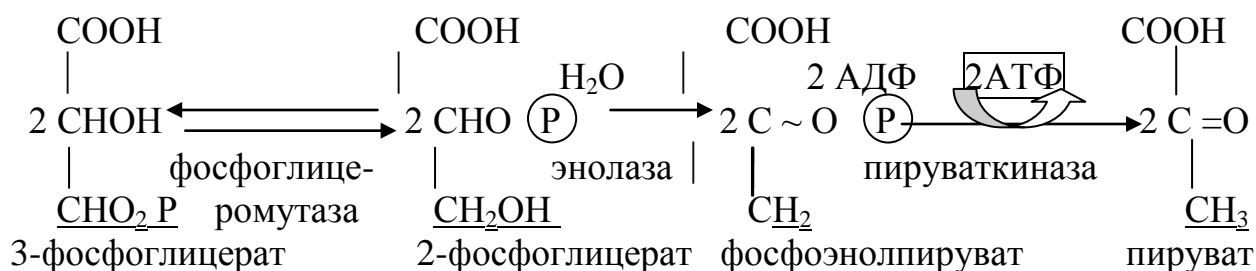


Рис.29. Малат-аспартатный челночный механизм

3. Превращение 3-фосфоглицериновой кислоты в пируват

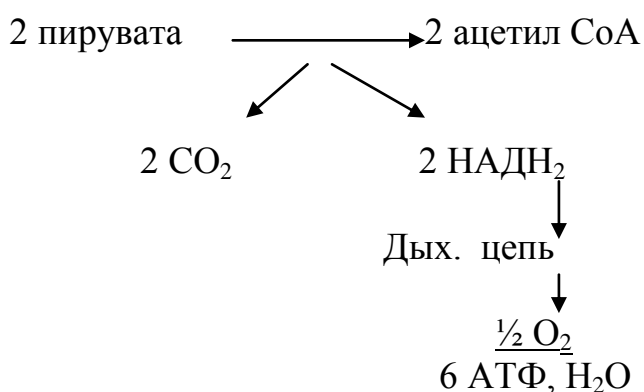


Пируваткиназа – третий ключевой фермент распада глюкозы. Она может быть в двух формах: неактивной (фосфорилированной) и активной (нефосфорилированной) и поэтому так же, как и гликогенсинтаза активируется инсулином. Пируваткиназная реакция необратима, так как сопровождается выделением энергии и образованием двух молекул АТФ (за счет субстратного фосфорилирования).

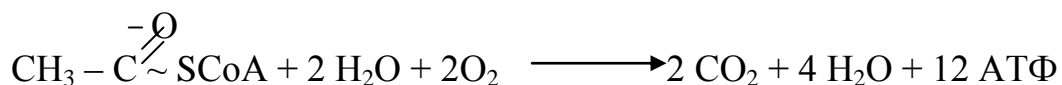
Таким образом, **энергетическая эффективность** превращений глюкозы в пируват в аэробных условиях составляет 10 (8)* молекул АТФ. При этом 4 молекулы АТФ образуются за счет субстратного фосфорилирования (по две на стадиях гликолитической оксидоредукции и пируваткиназной реакции) и 6 (4) молекул АТФ выделяются за счет окислительного фосфорилирования при переносе восстановительных эквивалентов с помощью челночных механизмов. Из этого количества две молекулы потребляются на стадиях гексокиназной и фосфофруктокиназной реакций.

Следовательно, при превращении глюкозы в пируват в аэробных условиях образуется
10(8) мол. АТФ – 2 мол. АТФ = 8(6) мол. АТФ

5.4.4.1.2. II этап аэробного дихотомического окисления глюкозы – окислительное декарбоксилирование образовавшегося пирувата



5.4.4.1.3. Конечный этап аэробного дихотомического окисления глюкозы - окисление образовавшегося ацетил-СоА в цикле трикарбоновых кислот (Кребса) с выделением 24 молекул АТФ (по 12 на каждую молекулу ацетил-СоА)



Таким образом, суммарная энергетическая эффективность аэробного дихотомического окисления глюкозы составляет 38 (36) молекул АТФ:

Глюкоза \longrightarrow пируват 8(6) мол. АТФ	пируват \longrightarrow ацетил-СоА 6 мол. АТФ	ацетил -СоА \longrightarrow CO ₂ + H ₂ O 24 мол. АТФ
--	--	---

В том же случае, если глюкозо-6-фосфат образуется не из свободной глюкозы за счет гексокиназной реакции, а при распаде гликогена, выход АТФ увеличивается на 1 молекулу и составит 39(37) молекул.

5.4.4.2. Анаэробное дихотомическое окисление глюкозы

Различают два типа анаэробного дихотомического окисления глюкозы: анаэробный гликолиз и спиртовое брожение.

5.4.4.2.1. Анаэробный гликолиз

Анаэробный гликолиз – совокупность ферментативных превращений глюкозы в молочную кислоту

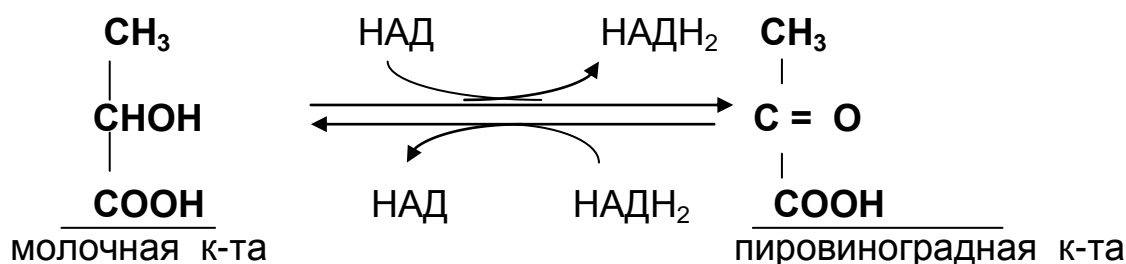
Все ферменты анаэробного гликолиза локализованы в цитоплазме клеток.

С наибольшей интенсивностью гликолиз протекает в эритроцитах и в белых мышечных волокнах в первые минуты после начала работы

В остальных тканях доля анаэробного гликолиза значительно меньше, чем аэробного дихотомического окисления. Однако в “аварийных” ситуациях, когда нарушается поступление или потребление кислорода (на* пример, при гипоксии) анаэробный гликолиз резко активизируется

*Цифра в скобках означает количество образовавшегося АТФ при функционировании глицерофосфатного челночного механизма

Реакции анаэробного гликолиза протекают аналогично тем, которые осуществляются в аэробных условиях. Их единственное отличие заключается в том, что НАДН₂, образующийся на стадии ГАФД-реакции, не может окислиться в дыхательной цепи в отсутствие кислорода и поэтому не переносится с помощью челночных механизмов в дыхательную цепь, а используется на последней стадии гликолиза – восстановлении пирувата в лактат при участии ЛДГ.



Значение лактатдегидрогеназной реакции* заключается в том, что в ходе её регенерируется окисленная форма НАД, необходимая для глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции. чем обеспечивается возможность дальнейшего протекания реакций гликолиза (рис.16).

Общий энергетический выход анаэробного гликолиза значительно ниже, чем при аэробном дихотомическом окислении глюкозы и составляет лишь 4 молекулы АТФ, выделяющихся за счёт субстратного фосфорилирования (на стадиях гликолитической оксидоредукции и пируваткиназной реакции), из которых 2 поглощаются на стадиях гексокиназной и фосфофруктокиназной реакции

Следовательно, суммарное уравнение анаэробного гликолиза может быть представлено следующим образом:
Глюкоза + 2 АДФ + 2 Н₃РО₄ → 2 лактат + 2 АТФ + 2 Н₂О

5. 4.4.2.2. Судьба молочной кислоты в организме

Конечным продуктом анаэробного гликолиза является молочная кислота

Молочная кислота образуется главным образом в эритроцитах и мышечной ткани (до 20-30 г в сутки), откуда поступает в кровь, где ее

содержание поддерживается на определенном уровне – 0,5 – 2,2 ммоль/л. Из крови молочная кислота потребляется печенью и сердечной мышцей.

В печени 1/5 часть лактата окисляется с выделением энергии, а 4/5 утилизируется на цели глюконеогенеза (ГНГ)

При этом из лактата образуется глюкоза, которая поступает в кровь и поглощается скелетными мышцами, где вновь в ходе гликолиза превращается в лактат. В результате возникает **глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори)**, обеспечивающий постоянный приток глюкозы к мышцам (рис. 30).

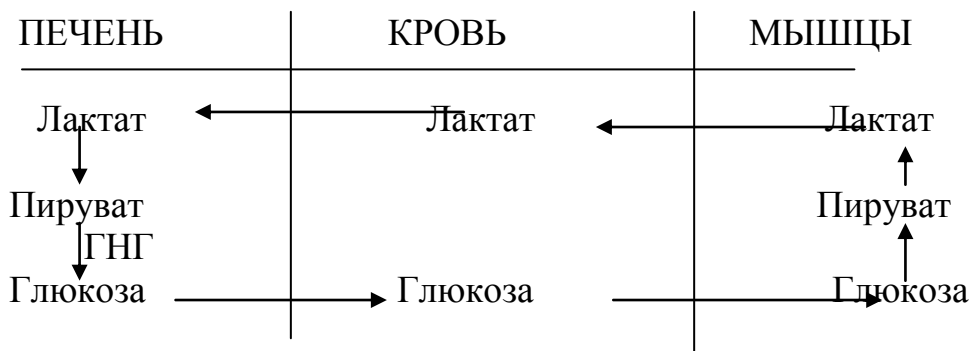


Рис. 30. Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори)

Цикл Кори выполняет 2 важнейшие функции:

- обеспечивает утилизацию лактата;
- предотвращает накопление лактата в крови и развитие лактатацидоза.

В сердечной мышце большая часть лактата используется на окислительные цели, благодаря чему молочная кислота является важным энергетическим источником для сокращения миокарда (рис.31)

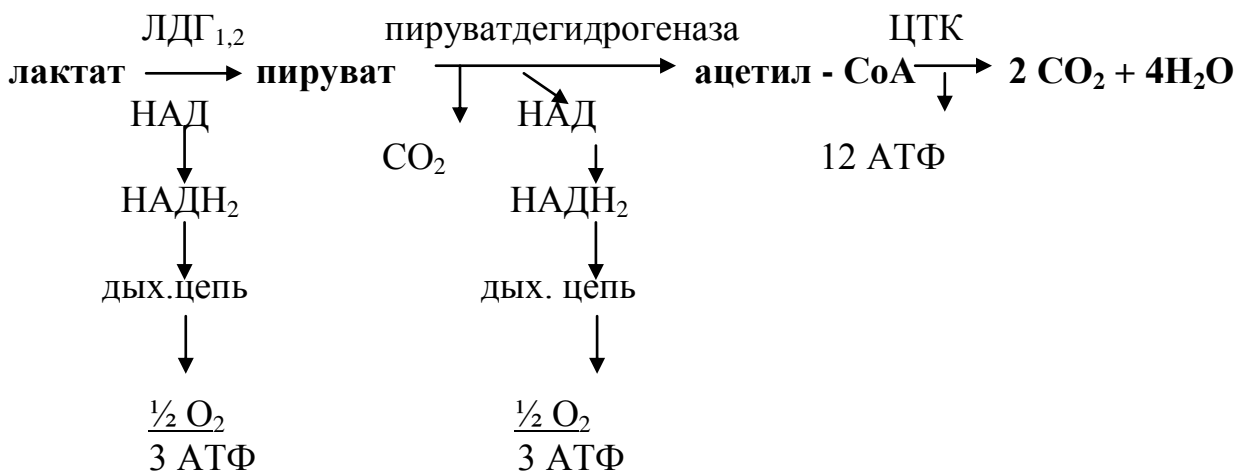
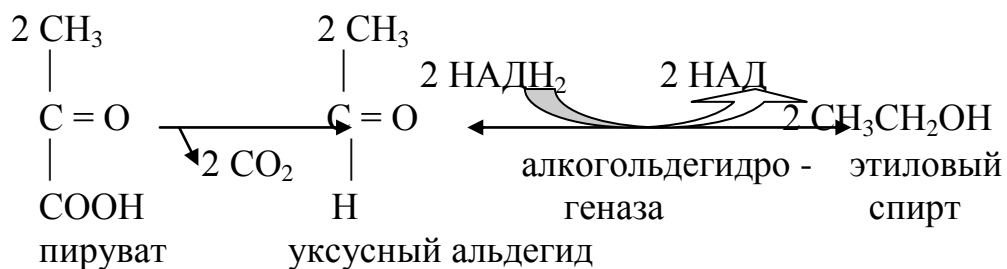


Рис.31. Окисление лактата в сердечной мышце и в печени

Следовательно, энергетическая эффективность окисления лактата составляет 18 молекул АТФ.

5.4.4.2.4. Спиртовое брожение

протекает в дрожжах аналогично гликолизу. Однако образовавшийся пируват не подвергается восстановлению в лактат, а декарбоксилируется с образованием уксусного альдегида, который затем восстанавливается в этиловый спирт с участием НАДН₂, образовавшегося на стадии глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции.



5.4.4.3. Взаимоотношение аэробного и анаэробного дихотомического окисления.

Между аэробными и анаэробными процессами превращений глюкозы существует тесная взаимосвязь, хотя они локализованы в различных участках клетки. Одновременное протекание этих процессов невозможно.

В присутствии кислорода обмен углеводов переключается на более эффективный путь образования энергии – аэробное окисление, которое подавляет гликолиз. При этом прекращается накопление лактата и снижается скорость потребления глюкозы

Впервые это явление наблюдал Луи Пастер при исследовании процессов брожения в 1876 г., и поэтому в последующем оно получило название эффекта Пастера.

Механизм пастеровского эффекта до настоящего времени окончательно не расшифрован. Решающую роль в его реализации, по-видимому, играет конкуренция между дыханием и гликолизом за АДФ и неорганический фосфат

Эти компоненты необходимы как для окислительного фосфорилирования, так и для протекания гликолиза (глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции). Дыхание приводит к понижению содержания АДФ и неорганического фосфата и повышению содержания АТФ. При этом:

- нарушается течение глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции;
- АТФ как аллостерический эффектор ингибирует фосфофруктокиназу;

- снижается активность гексокиназы, так как увеличивается концентрация глюкозо-6-фосфата.

Одновременно в дыхательной цепи интенсивно окисляется НАДН₂, что делает невозможным восстановление пирувата в лактат.

В результате усвоение глюкозы клетками понижается и прекращается накопление молочной кислоты.

5.4.4.4. Глюконеогенез

Глюконеогенез ((ГНГ)– биосинтез глюкозы из продуктов неуглеводного происхождения – главным образом, лактата, аминокислот, глицерина

Глюконеогенез протекает в основном в цитоплазме печени и менее интенсивно в корковом слое почек, а также в слизистой оболочке кишечника; он представляет собой запасной путь биосинтеза углеводов, активируемый в тех случаях, когда в организме возникает недостаточность глюкозы, в частности, при длительном голодании или интенсивной физической работе.

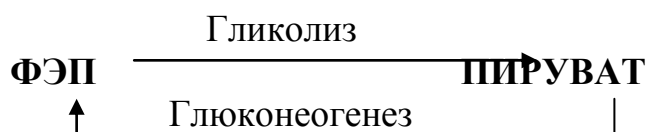
Активация глюконеогенеза приводит к восстановлению в крови содержания глюкозы и, тем самым, обеспечивает адекватную деятельность ряда органов и систем, главным образом, головного мозга. Это становится понятным, если учесть, что в результате ГНГ может синтезироваться до 100 г глюкозы в сутки

Значение глюконеогенеза заключается также и в том, что при его ГДФ активации удаляется из крови избыточное количество продуктов метаболизма, в частности лактата, продуцируемого в мышцах, и глицерина, образующегося постоянно при распаде жиров в жировой ткани.

Глюконеогенез является процессом, обратным гликолизу, так как большинство ферментов дихотомического окисления глюкозы относится к бифункциональным

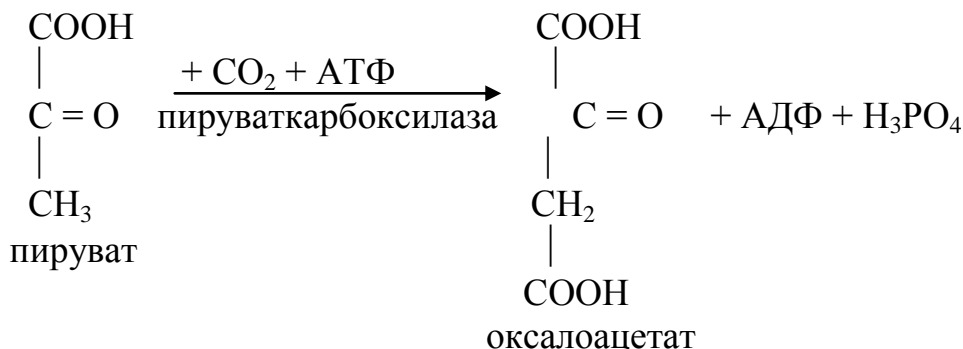
Исключение составляют только три необратимые реакции гликолиза: гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная. В ходе глюконеогенеза обратное течение этих реакций катализируется ключевыми ферментами ГНГ: ФЭП-карбоксикиназой, фруктозодифосфатазой, глюкозо-6-фосфатазой.

Наиболее сложной из этих реакций является **ФЭП-карбоксикиназная – превращение пирувата в фосфоэнолпируват.**



Она осуществляется в несколько стадий при участии ряда ферментов:

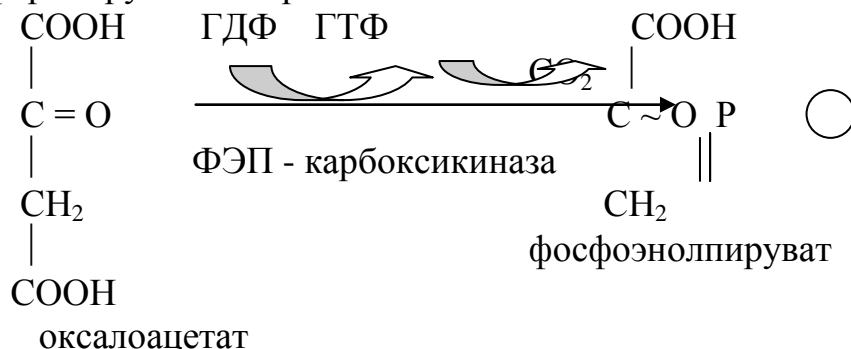
а) пируват из цитоплазмы проникает в матрикс митохондрии, где под влиянием **пируваткарбоксилазы** карбоксилируется с образованием оксалоацетата:



б) образовавшийся оксалоацетат не может проникнуть через митохондриальную мембрану в цитоплазму и поэтому либо восстанавливается в малат при участии митохондриальной **малатдегидрогеназы**, либо превращается в аспартат;

с) малат (или аспартат) выходит в цитоплазму, где вновь превращается в оксалоацетат;

д) образовавшийся оксалоацетат под влиянием **фосфоэнолпируват-карбоксикиназы** при участии ГТФ декарбоксилируется и одновременно фосфорилируется с образованием ФЭП.



Эта реакция - наиболее медленная и поэтому именно ФЭП-карбоксикиназа, а не пируваткарбоксилаза является ключевым ферментом данного процесса (рис.32).

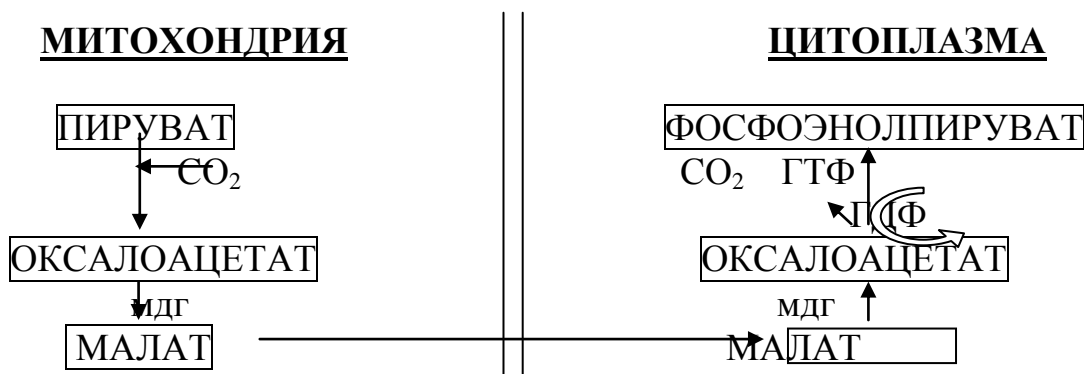
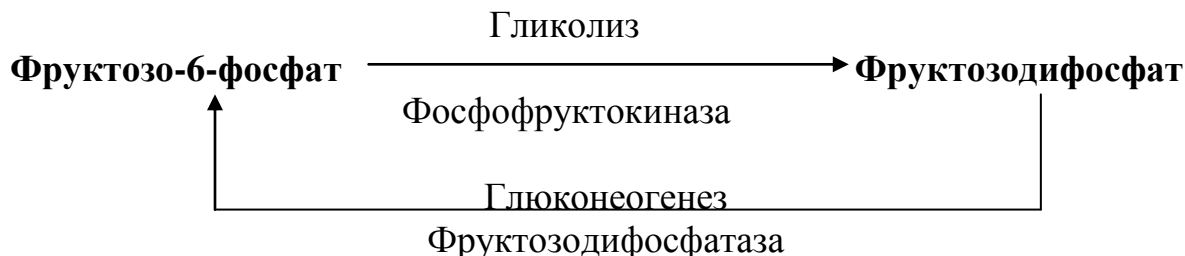


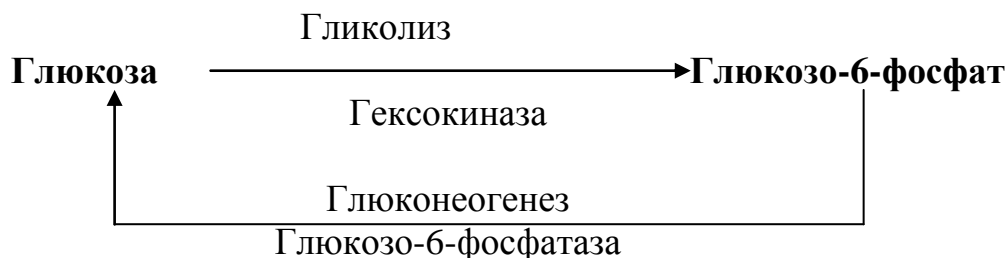
Рис.32. Образование ФЭП из пирувата

В организме человека ФЭП-карбоксикиназа локализована в равных количествах в митохондриях и в цитоплазме. Остальные реакции ГНГ протекают только в цитоплазме.

Второй ключевой фермент глюконеогенеза - **фруктозодифосфатаза** катализирует реакцию, являющуюся обходным путем фосфофруктокиназной реакции

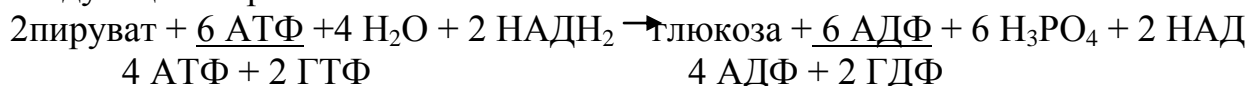


Третий ключевой фермент – **глюкозо-6-фосфатаза** участвует в дефосфорилировании глюкозо-6-фосфата с образованием свободной глюкозы.



Образовавшаяся глюкоза поступает в кровь и поглощается различными органами.

Суммарно процесс глюконеогенеза из пирувата можно представить следующим образом:



Глицерин, аминокислоты или интермедиаты цикла трикарбоновых кислот включаются в процесс ГНГ на уровне пирувата, ФЭП или триозофосфатов.

5.4.4.5. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза

Гликолиз и глюконеогенез регулируются реципрокно

Один и тот же регуляторный фактор влияет на эти два процесса противоположным образом – активировывает один процесс и подавляет другой.

Объектами регуляции являются ключевые ферменты гликолиза (гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа) и глюконеогенеза (ФЭП-карбоксикиназа, фруктозодифосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза), катализирующие необратимые реакции.

Гликолиз и глюконеогенез регулируются как гормональными, так и клеточными механизмами.

Гормональная регуляция этих процессов осуществляется инсулином, глюкагоном и глюкокортикоидами

Переключение печени с гликолиза на глюконеогенез и обратно происходит с участием инсулина и глюкагона и осуществляется с помощью аллостерических механизмов, ковалентной модификации (путем фосфорилирования и дефосфорилирования), а также индукции и репрессии синтеза ключевых ферментов.

Инсулин повышает транскрипцию генов и синтез ключевых ферментов гликолиза, но понижает синтез ключевых ферментов глюконеогенеза. Одновременно инсулин активирует гексокиназу и пируваткиназу. Глюкагон и глюкокортикоиды действуют в противоположном направлении.

Основные **клеточные факторы** регуляции представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клеточные факторы регуляции гликолиза и глюконеогенеза

Фактор	Влияние на:	
	гликолиз	глюконеогенез
аминокислоты	подавляют	активируют
жирные кислоты	подавляют	активируют
ацетил-СоА	подавляет	активирует
НАД	активирует	подавляет
НАДН ₂	подавляет	активирует
АТФ	подавляет	активирует
АДФ, АМФ	активируют	подавляют

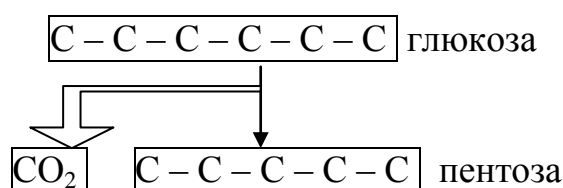
Действие этих факторов реализуется через изменение активности ключевых ферментов. Так, например, **пируваткиназа** активируется фруктозодифосфатом и ингибируется аланином и ацетил-СоА; **фосфофруктокиназу** активируют АДФ и АМФ, а ингибируют цитрат, АТФ и жирные кислоты; **фруктозодифосфатаза**, наоборот, активируется жирными кислотами и подавляется АМФ и АДФ.

Таким образом, скорость гликолиза и глюконеогенеза определяется рядом факторов, из которых **решающее значение имеет энергетический статус клетки**. Высокие концентрации АТФ и НАДН₂ ингибируют гликолиз и активируют глюконеогенез, в то время как повышение концентрации АДФ и АМФ создает условия, благоприятствующие течению гликолиза.

5.4.5. Апотомическое окисление глюкозы (пентозофосфатный путь)

Апотомическое окисление – второй путь окислительных превращений глюкозы. В норме доля апотомического окисления в тканях невелика. С наибольшей интенсивностью оно протекает в печени, надпочечниках, лактирующей молочной железе, жировой и эмбриональной тканях. Ферменты апотомического окисления локализованы в цитоплазме клеток.

Принцип апотомического окисления заключается в укорочении углеродного скелета глюкозо-6-фосфата с образованием пентозофосфатов.

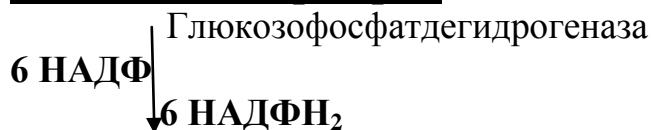


Выделяют две фазы апотомического окисления: окислительную и неокислительную

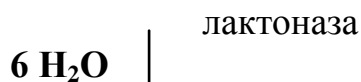
5.4.5.1. Окислительная фаза

Окислительная фаза апотомического окисления осуществляется путем дегидрирования глюкозо-6-фосфата, однако в отличие от дихотомического окисления акцептором водорода является не НАД, а НАДФ

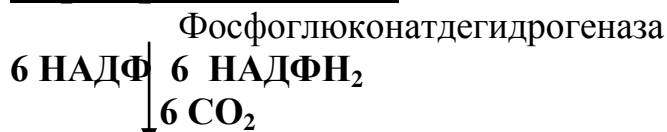
6 глюкозо-6-фосфат



6 фосфоглюконолактон



6-фосфоглюконат



6 рибулозо-5-фосфат

Рис.33. Окислительная стадия апотомического окисления

5.4.5.2. Неокислительная фаза

Образовавшиеся шесть молекул рибулозо-5-фосфата обратимо изомеризуются в две молекулы рибозо-5-фосфата и четыре молекулы ксилулозо-5-фосфата, что необходимо для протекания следующей неокислительной стадии.

6 мол. рибулозо-5-фосфата

2 мол. рибозо-5-фосфата ← → 4 мол. ксилулозо-5-фосфата
Рибозо-5-фосфат может образоваться также и при распаде нуклеотидов.

Неокислительная фаза включает целый ряд ферментативных реакций, в процессе которых происходит образование большого числа продуктов, содержащих в своем составе от 3 до 7 углеродных атомов.

Основными ферментами неокислительной фазы апотомического окисления являются транскетолаза и трансальдолаза. Коферментом транскетолазы является активная форма витамина В₁ - ТДФ

2 ксилулозо-5-фосфат + 2 рибозо-5-фосфат $\xrightarrow{\text{транскетолаза}}$ 2 седогептулозо-7-фосфат + 2 глицеральдегид-3-фосфат

2 седогептулозо-7-фосфат + 2 глицеральдегид-3-фосфат $\xrightarrow{\text{трансальдолаза}}$ 2 эритрозо-4-фосфат + 2 фруктозо-6-фосфат

2 эритрозо-4-фосфат + 2 ксилулозо-5-фосфат $\xrightarrow{\text{транскетолаза}}$ 2 фруктозо-6-фосфат + 2 глицеральдегид-3-фосфат

Образовавшиеся в ходе этих реакций четыре молекулы фруктозо-6-фосфата и две молекулы глицеральдегид-3-фосфата в конечном итоге изомеризуются в пять молекул глюкозо-6-фосфата, которые могут вновь вступить в окислительную фазу апотомического окисления, образуя так называемый пентозофосфатный цикл, или утилизироваться по другим направлениям.

Таким образом, в ходе апотомического окисления за один оборот цикла из шести молекул глюкозо-6-фосфата остается пять: одна молекула полностью распадается до шести молекул CO₂.

6 глюкозо-6-фосфат $\xrightarrow{6 \text{ CO}_2}$ 6 рибозо-5-фосфат \longrightarrow 5 глюкозо-6-фосфат

Энергия окисляющейся глюкозы трансформируется в энергию НАДФН₂, используемого для восстановительных биосинтезов.



Рис.34. Глутатион как окислительно-восстановительная система

5.4.5.5. Регуляция апоптомического окисления

Дегидрогеназы апоптомического окисления глюкозы активируются инсулином. Помимо этого их синтез индуцируется глюкозо-6-фосфатом и поэтому пентозофосфатный путь активируется при достаточном поступлении глюкозы в клетку. Ингибируется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа восстановленной формой НАДФ; следовательно, для функционирования пентозного цикла необходима постоянная утилизация НАДФ в восстановительных синтезах

5.4.5.6. Нарушения апоптомического окисления

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах является причиной гемолитической анемии

В ее патогенезе ведущее значение имеет уменьшение содержания НАДФН₂, в результате чего падает активность глутатионредуктазы и, следовательно, понижается содержание восстановленного глутатиона.

У людей с генетически обусловленной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (таких на земном шаре насчитывается около 100 миллионов человек) резистентность эритроцитов понижается и поэтому прием ряда лекарственных препаратов (противомалярийных, аспирина, сульфаниламидов), а также некоторых пищевых продуктов (бобов, красной смородины, крыжовника), действующих как оксиданты, вызывает разрушение эритроцитарных мембран и гемолитическую анемию.

5.6. РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

5.6.1. Пул глюкозы в организме

В организме поддерживается постоянное содержание глюкозы, обеспечиваемое сбалансированностью процессов, поставляющих свободную глюкозу, и процессов, утилизирующих ее на пластические и энергетические цели

5.6.2. Нейрогуморальная регуляция обмена углеводов

Постоянство содержания глюкозы в крови (3,33 - 5,55 ммоль/л) поддерживается за счёт координированного взаимодействия нервных, гормональных и клеточных механизмов регуляции.

Еще в 1875 г. Клод Бернар установил наличие на дне 1У желудочка особого сахарного центра, раздражение которого приводит к повышению содержания глюкозы в крови, обусловленному интенсификацией процессов распада гликогена в печени.

Гиперглюкоземия возникает при эмоциональных возбуждениях, стрессовых ситуациях. Во всех этих случаях раздражение центральной нервной системы передается на симпатическую нервную систему и приводит к выделению адреналина мозговым слоем надпочечников. Он поступает в кровь и стимулирует выделение гипофизом АКТГ, вызывающего секрецию глюкокортикоидов, также повышающих содержание глюкозы в крови. Помимо этого, в кровь поступают и другие гормоны, приводящие к появлению и поддержанию гиперглюкоземии.

Как только содержание глюкозы возрастет, она стимулирует выделение β -клетками поджелудочной железы инсулина, повышается тонус парасимпатической нервной системы - содержание глюкозы в крови возвращается к исходным величинам.

Если же в результате каких-либо причин у человека развивается гипоглюкоземия, то она, наоборот, приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и усиленному выделению гормонов, повышающих содержание глюкозы в крови.

Следовательно, решающее значение в поддержании концентрации глюкозы в крови имеют **механизмы саморегуляции, а именно само содержание глюкозы.**

Таким образом, регуляция содержания глюкозы в крови осуществляется двумя взаимосвязанными системами: диабетогенной, увеличивающей содержание глюкозы в крови, и антидиабетогенной, повышение тонуса которой приводит к развитию гипогликемии.

Диабетогенная система включает симпатическую нервную систему и все гормоны, за исключением инсулина и эстрогенов. Она активируется при гипогликемии, а также всех стрессовых ситуациях. Диабетогенные гормоны увеличивают содержание глюкозы в крови, оказывают влияние на биосинтез и активность ключевых ферментов углеводного обмена, а также мембранную проницаемость. Так, глюкокортикоиды избирательно повышают активность ключевых ферментов глюконеогенеза (глюкозо-6-фосфатаза активируется при этом в два раза, ФЭП-карбоксикиназа – более, чем в шесть раз) и одновременно понижают активность гексокиназы и ключевых ферментов гликолиза, а следовательно, тормозят утилизацию глюкозы клетками. В итоге содержание глюкозы в крови повышается.

Иной механизм диабетогенного действия адреналина и глюкагона, которые стимулируют распад гликогена, повышая активность фосфоорилазы .

К антидиабетогенной системе относится парасимпатическая нервная система, инсулин и эстрогены. Она активируется при повышении содержания глюкозы в крови и действует в направлении, обратном диабетогенной системе, - подавляет процессы пополнения глюкозного пула и активирует утилизацию глюкозы клетками.

Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

- 1. Гипоэнергетическое состояние может повлечь за собой нарушения всасывания**
 - а) глюкозы, галактозы
 - б) пентоз
 - в) фруктозы, рибозы
 - г) маннозы, глюкозы
- 2. Недостаточность лактозы у грудного ребенка может привести к**
 - а) гипогликемии, диспепсии
 - б) галактозурии, диспепсии
 - в) лактозурии, диспепсии
 - г) гипогликемии, галактоземии
- 3. Альфа - амилаза гидролизует**
 - а) альфа-1,4-гликозидные связи
 - б) альфа-1,6-гликозидные связи
 - в) бета-1,4-гликозидные связи
 - г) бета-1,6-гликозидные связи
- 4. Специфические дисахаридазы локализованы в**
 - а) ротовой полости
 - б) мембране энтероцита
 - в) печени
 - г) поджелудочной железе
- 5. Гексокиназа ингибируется**
 - а) глюкокортикоидами, глюкозо-6-фосфатом
 - б) глюкозо-6-фосфатом, фруктозо-6-фосфатом
 - в) инсулином, ионами кальция
 - г) адреналином, глюкозой
- 6. Гликогенсинтаза ингибируется путем**
 - а) ограниченного протеолиза
 - б) дефосфорилирования
 - в) фосфорилирования
 - г) нековалентной модификации
- 7. Гликогенфосфорилаза печени активируется**
 - а) глюкагоном
 - б) АДФ
 - в) инсулином

г) глюкокортикоидами

8. Конечным продуктом фосфоролитического расщепления гликогена в мышцах являются уменьшенная молекула гликогена плюс:

а) глюкоза

б) глюкозо-6-фосфат

в) глюкозо-1-фосфат

г) фруктозо-6-фосфат

9. Ферментом, участвующим как в синтезе, так и в распаде гликогена является

а) глюкозо-6-фосфатаза

б) фосфоглюкомутаза

в) гексокиназа

г) гликогенфосфорилаза

10. Болезнь Гирке сопровождается

а) гипогликемией, гиполактатемией

б) гипергликемией, гипопируватемией

в) гиперлактатемией, гипогликемией

г) гиполактатемией, гиперпируватемией

11. Конечными продуктами аэробного дихотомического окисления 1 моля глюкозы являются

а) CO_2 , H_2O , 38 моль АТФ

б) CO_2 , H_2O , 24 моль АТФ

в) 2 моля лактата, 2 моля АТФ

г) 1 моль лактата, 2 моля АТФ

12. Продуктами апотомического окисления глюкозы являются

а) лактат, АТФ;

б) CO_2 , H_2O , АТФ;

в) НАДФ, CO_2 , пентозы;

г) НАДФН₂, CO_2 , рибозофосфаты.

13. Укажите реакции гликолиза, сопряженные с синтезом АТФ путем субстратного фосфорилирования

а) гексокиназная

б) фосфоглицераткиназная

в) фосфофруктокиназная

г) лактатдегидрогеназная

14. Субстратами, дефосфорилирование которых сопряжено с синтезом АТФ,

являются

а) глюкозо-6-фосфат

б) фруктозо-1,6-дифосфат

в) 1,3-дифосфоглицерат

г) фруктозо-6-фосфат

15. Конечным акцептором водорода при спиртовом брожении является

а) НАД

б) лактат

- в) ацетальдегид
 - г) кислород
- 16. К ключевым ферментам глюконеогенеза относятся**
- а) глицеральдегидфосфатдегидрогеназа
 - б) триозофосфатизомераза
 - в) пируваткиназа
 - г) фосфоенолпируваткарбоксикиназа
- 17. Активность фруктозодифосфатазы уменьшается под влиянием**
- а) инсулина
 - б) АТФ
 - в) глюкокортикоидов
 - г) свободных жирных кислот
- 18. Синтез глюкозы из лактата угнетается под влиянием**
- а) инсулина
 - б) глюкокортикоидов
 - в) тироксина
 - г) адреналина
- 19. Энергетическая эффективность окисления 1 молекулы лактата до CO_2 и H_2O составляет**
- а) 38 АТФ
 - б) 12 АТФ
 - в) 14 АТФ
 - г) 18 АТФ
- 20. Активность пируваткарбоксилазы зависит от наличия**
- а) тиамина
 - б) никотинамида
 - в) биотина
 - г) пантотеновой кислоты
- 21. Восстановленная форма НАДФ образуется в ходе**
- а) глюконеогенеза
 - б) окислительной стадии апопомического окисления
 - в) неокислительной стадии апопомического окисления
 - г) анаэробного дихотомического окисления глюкозы
- 22. В ходе спиртового брожения АТФ образуется за счет дефосфорилирования**
- а) глюкозо-6-фосфата
 - б) фруктозо-1,6-дифосфата
 - в) фосфоенолпирувата
 - г) фруктозо-6-фосфата
- 23. Апопомическое окисление глюкозы протекает в**
- а) наружной мембране митохондрий
 - б) внутренней мембране митохондрий
 - в) микросомах
 - г) цитоплазме

24. В аэробных условиях восстановленный в реакции гликолитической оксидоредукции НАД является донором водорода для
- а) аспартата
 - б) малата
 - в) пирувата
 - г) оксалоацетата
25. Какой из метаболических путей обеспечивает синтез нуклеиновых кислот строительными блоками
- а) аэробное дихотомическое окисление глюкозы
 - б) неокислительная стадия апотомического окисления глюкозы
 - в) окислительная стадия апотомического окисления глюкозы
 - г) глюконеогенез
26. Содержание сахара в крови больного = 3,88 ммоль/л. Это может быть следствием
- а) адекватной работы диабето- и антидиабетогенной систем;
 - б) гиперсекреции инсулина;
 - в) инсулиновой недостаточности;
 - г) тиреотоксикоза

Ответы

1а, 2а, 3а, 4б, 5а, 6в, 7а, 8б, 9б, 10в, 11а, 12г, 13б, 14в, 15в, 16г, 17а, 18а 19г, 20в, 21б, 22в, 23г, 24в, 25в, 26а.